

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. D. Klaus

ÜBER DEN EINFLUSS VON OVULATIONSCHEMMERN AUF
DEN KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

KLAUS MYLARCH
aus Stettin

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. D. Klaus

ÜBER DEN EINFLUSS VON OVULATIONSCHEMMERN AUF
DEN KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

KLAUS MYLARCH

aus Stettin

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen von der Medizinischen Fakultät

Universität Marburg am 27.4.73

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. H. Keffarnik

Correferent: Prof. Dr. med. D. Klaus

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

A	E I N L E I T U N G
B	A U F G A B E D E R A R B E I T
C	M E T H O D I K
	1. Probanden
	2. Versuchsanordnung
	3. Versuchsdurchführung
	4. Versuchsauswertung
D	S T A T I S T I K
E	E R G E B N I S S E
F	D I S K U S S I O N
G	Z U S A M M E N F A S S U N G
H	L I T E R A T U R



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A EINLEITUNG

Seit Einführung der oralen Antikonzeptiva durch Pincus 1956 wird nicht nur über ihre segensreichen Auswirkungen, sondern auch über ihre möglichen Nebenwirkungen viel diskutiert.

Das rapide Ansteigen oraler Östrogen-Gestagen-Gemische zur Kontrazeption -zur Zeit nehmen etwa 25 Mill. Frauen in aller Welt Antikonzeptiva ein- läßt eingehende Untersuchungen über mögliche Nebenwirkungen heute aktueller denn je erscheinen.

Unter allen bekannten und möglichen Nebenwirkungen schien uns evtl. Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels von besonderer Relevanz, da heute schon die "Volkskrankheit" Diabetes eine der meist verbreiteten Krankheiten in der Welt ist. Die etwaige Induktion eines Diabetes durch Antikonzeptiva würde angesichts der immer zunehmenden Ausbreitung dieser Präparate neue und schwerwiegende Probleme aufwerfen und müßte weitreichende Konsequenzen nach sich ziehen.

Bekanntlich wird auch in der Schwangerschaft der Kohlenhydratstoffwechsel erheblich beeinflußt. In bis zu 80 % normaler Graviditäten werden abnorme Glukosetoleranzkurven beobachtet, die jedoch weitgehend reversibel sind (21).

Gelegentlich kann sich ein latenter Diabetes manifestieren. Da durch die Einnahme von oralen Antikonzeptiva in gewisser Weise eine Gravidität simuliert wird, erschien es uns von Interesse, ein gesundes Ovulationshemmer einnehmendes Kollektiv und ein Vergleichskollektiv ohne Kontrazeptiva bezüglich ihrer diabetischen Stoffwechsellage zu untersuchen und zu vergleichen. Ferner sollte dabei der Typ des Ovulationshemmers sowie Einnahmedauer und familiäre Diabetes-Belastung berücksichtigt werden.

B A U F G A B E D E R A R B E I T

Mit Hilfe des Tolbutamid-Testes und des intravenösen Glukose-Toleranz-Testes, soll gezeigt werden, ob und in welchem Maße durch längere Einnahme von Ovulationshemmern eine diabetische Stoffwechsellage induziert werden kann.

Durch Berücksichtigung der verschiedenen Hormonzusammensetzungen der einzelnen Präparate, sowie der Einnahmedauer und der familiären diabetischen Disposition der Patientinnen sollen eventuelle Korrelationen erfaßt werden.

Zur Beantwortung der folgenden Fragestellungen soll die vorliegende Untersuchung einen Beitrag leisten:

1. Können orale Kontrazeptiva bei gesunden Frauen einen Diabetes hervorrufen?
2. Kann bei Nachweis einer genetischen Prädisposition durch eine Langzeitbehandlung ein latenter Diabetes leichter manifest werden als ohne eine solche Behandlung?
3. Hat die Zusammensetzung des Präparates einen Einfluß auf den Glukosestoffwechsel?
4. Besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen Einnahmedauer und Ausbildung einer diabetischen Stoffwechsellage?

C M E T H O D I K

1. Probanden

Die Untersuchungen wurden an einem unausgewählten Kollektiv junger, normalgewichtiger Frauen im Alter zwischen 18 und 30 Jahren durchgeführt. Es handelte sich bei den Probanden überwiegend um Studentinnen und Krankenschwestern.

Das Versuchskollektiv bestand aus 60 Ovulationshemmer einnehmenden Frauen, von denen 8 eine familiäre Diabetesbelastung aufwiesen. Fernerhin wurden die Untersuchungen an einem Vergleichskollektiv von 30 Nichteinnehmern, von denen 5 eine genetische Prädisposition angaben, durchgeführt. (Im folgenden wird zur Bezeichnung der Einnehmer und Nichteinnehmer nur noch vom Versuchskollektiv und Vergleichskollektiv die Rede sein).

Das Versuchskollektiv wurde nach der Zusammensetzung des Präparates in drei Gruppen eingeteilt: (13)

Gruppe I: wenig Östrogene / wenig Gestagene

Eugynon 21 (28) (0,05 mg Äthinylöstradiol / 0,5 mg
Norgestrel)

Neogynon 21 (28) (0,05 mg Äthinylöstradiol / 0,25 mg
D-Norgestrel)

Ortho Novum 1/50 (0,05 mg Mestranol / 1,0 mg Norethi-
steron)

Stediril (0,05 mg Äthinylöstradiol / 0,5 mg
Norgestrel)

Gruppe II: mittel Östrogene / mittel Gestagene

- Anovlar (0,05 mg Äthinylöstradiol / 4 mg Norethi-
steron-Azetat)
- Planovin (0,05 mg Äthinylöstradiol / 4 mg Megestrol-
Azetat)
- Noracyclin 22 (0,075 mg Mestranol / 2,5 mg Äthinyl-
östrenol)
- Lyndiol 2,5 (0,075 mg Mestranol / 2,5 mg Äthinyl-
östrenol)

Gruppe III: viel Östrogene / wenig Gestagene

- Estirona 21 (0,1 mg Mestranol / 1,5 mg Chlormadinon-
azetat)
- Ovulen (0,1 mg Mestranol / 1 mg Ethinodioldiazetat)
- Aconcen (0,1 mg Mestranol / 3 mg Chlormadinon-
azetat)
- Kombiquenz (0,1 mg Äthinylöstradiol / 0,1 (16),
1,0 (7) Megestrolazetat)
- Anacyclin (0,1 mg Mestranol / 1,0 mg Äthinylöstrenol)
- Ovanon (0,08 mg (7), 0,075 mg (15) Mestranol /
2,5 (15) Lynöstrenol)

Die Zuteilung in eine dieser Gruppen erfolgte nach fol-
genden festgelegten Kriterien:

- a) Hatte die Probandin immer nur ein Präparat genommen,
war die Einteilung in die ihrem Präparat angehörige
Gruppe einfach.
- b) Hatte sie öfter gewechselt, so wurde das vor dem Ver-
such zuletzt genommene Präparat für die Zuordnung zu-

grundegelegt, sofern es mindestens 3 Monate lang kontinuierlich eingenommen worden war.

- c) War diese Voraussetzung nicht gegeben, so wurde die Versuchsperson in die Kategorie eingeordnet, in die das von ihr am meisten eingenommene Präparat fiel.

Die Probandinnen wurden nach folgendem Schema anamnestisch exploriert:

Lfd. Nr.

Name:

Datum:

Alter:

Gewicht:

Zyklus vor Einnahme von Ovulationshemmern:

Periodendauer:

Blutungsdauer:

Einnahme von Ovulationshemmern seit:

Welches Präparat:

Einnahmedauer:

von bis

von bis

von bis

von bis

von bis

Wurden Nebenwirkungen beobachtet?

Wenn ja, welche?

Gewichtszunahme?

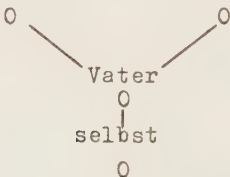
Appetenz:

Welche Medikamente wurden zur gleichen Zeit eingenommen?

Familiäre Belastung mit Diabetes mellitus:

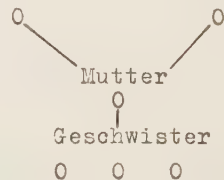
Großvater

Großmutter



Großvater

Großmutter



Sonstiges:

2. Versuchsanordnung

An jeder Probandin wurde innerhalb einer Woche im Abstand von mindestens zwei Tagen ein Tolbutamid-Test und eine intravenöse Glukosebelastung durchgeführt. Da bei der Anwendung des intravenösen Glukose-Toleranz-Test nur unter Grundumsatzbedingungen verlässliche Resultate zu erwarten sind, wurde der Test an nüchternen Patientinnen vorgenommen. Die letzte Nahrungsaufnahme erfolgte am Abend vorher.

3. Versuchsdurchführung

a) Der Tolbutamid-Test wurde in der bisher üblichen Weise durchgeführt, wobei zunächst ein Nüchternblutzuckerwert, und nach i.v.-Injektion von 1 g Tolbutamid ein 20 Min. und ein 30 Min., 40 Min. und 60 Min.-wert bestimmt wurden.

b) Der intravenöse Glukose-Toleranz-Test wurde nach der von LUNDBAEK (30) vorgeschlagenen Methode durchgeführt, Nach Bestimmung des Nüchternblutzuckerwertes wurden innerhalb von vier Minuten 50 ccm einer 50 %igen Glukoselösung in eine Armvene injiziert und mit 5 ccm physiologischer NaCl-Lösung nachgespült. Weitere Blutzuckerbestimmungen erfolgten nach 2 Min. (0-2 Min. post inj.), 15 Min., 25 Min., 35 Min., 45 Min., 55 Min.

Es wurden in jedem Falle unabhängig vom Körpergewicht 50 ccm Glukose injiziert.

4. Versuchsauswertung

a) Der Tolbutamid-Test wurde nach der von LANGE und KNICK (28, 29) angegebenen Methode ausgewertet.

Hierbei wurden die ermittelten Blutzuckerwerte auf semilogarithmisches Papier aufgetragen und graphisch der $T_{\frac{1}{2}}$ -Wert ermittelt, wobei $T_{\frac{1}{2}}$ -Werte über -1,5 als pathologisch zu bezeichnen sind (s. Abb. 1). Bei der Auswertung des Tolbutamid-Testes nach UNGER und MADISON (48, 49) sind Blutzuckerwerte, die nach 20 Min. einen Blutzuckerabfall um 16 % des Ausgangswertes oder weniger verzeichnen als pathologisch zu werten. Von zweifelhafter diagnostischer Bedeutung werden werte zwischen 16 % und 20 % angesehen. Der 30 %-wert wurde dann als pathologisch bezeichnet, wenn der Blutzuckerabfall weniger als 25 % des Ausgangswertes betrug.

b) Über die Auswertung des intravenösen Glukose-Toleranz-Testes nach CONARD (7, 8) gibt es unterschiedliche Meinungen in der Literatur. Wir werteten nach den von LUNDBAEK (30) vorgeschlagenen Angaben. Innerhalb von ca. 45 Min. nach Injektion der Glukose-lösung fällt der Blutzucker in Annäherung an eine einfache exponentielle Gesetzmäßigkeit ab. Die graphische Darstellung aller Blutzuckerwerte auf semilogarithmischem Papier ergibt in Annäherung eine Gerade.

Der Blutzuckerabfall wird durch die sogenannte Glukose-Assimilationskonstante (K) charakterisiert, die sich aus der Formel

$$K = \frac{0,693}{t \frac{1}{2}} \times 100$$

errechnet, wobei $t \frac{1}{2}$ die Zeit ist, in der der Blutzucker auf die Hälfte des gemessenen Ausgangswertes abgefallen ist. $t \frac{1}{2}$ wird graphisch ermittelt (s. Abb. 2). Ein unter 0,9 liegender K-wert gilt als pathologisch, werte von 0,9 bis 1,1 sind von zweifelhafter diagnostischer Bedeutung.

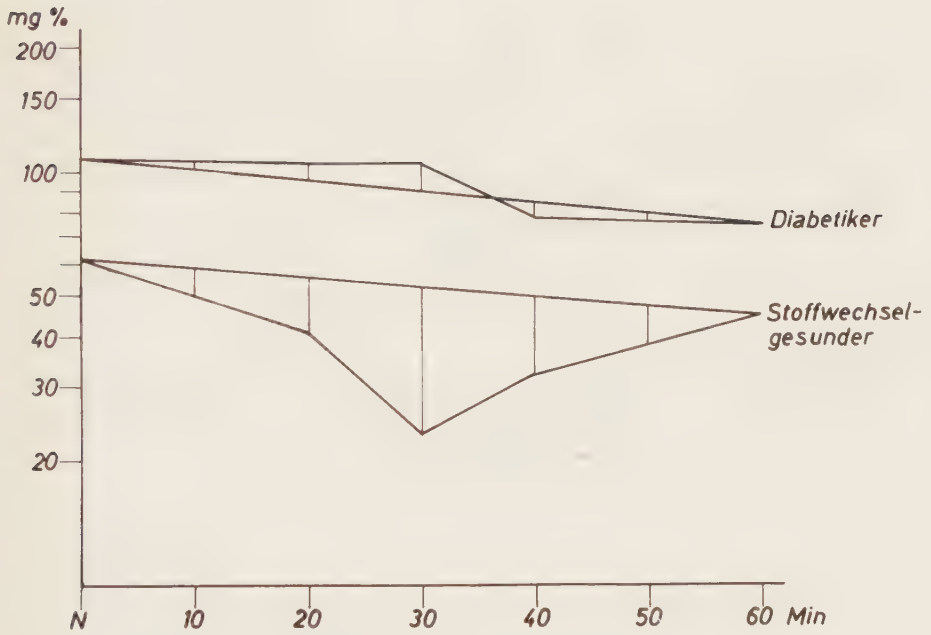


Abb. 1: Graphische Darstellung der Blutzuckerwerte beim Tolbutamid-Test und Ermittlung von T_3 .

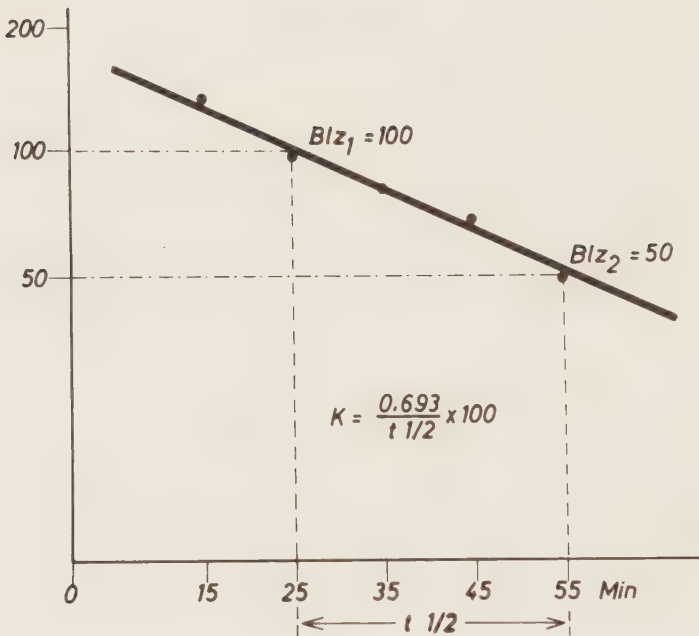


Abb. 2: Graphische Darstellung der Blutzuckerverlaufskurve beim intravenösen Glukose-Toleranz-Test und Ermittlung von $t_{1/2}$.

Blutzuckerbestimmung

Zur Blutzuckerbestimmung wurde Kapillarblut aus dem Ohrläppchen oder der Fingerbeere verwandt.

Die Blutglukosebestimmungen erfolgten nach der O-Toluidin-Methode.

Prinzip

Glukose bildet bei Erhitzen mit O-Toluidin in Eisessig einen grünen Farbstoff, der photometrisch ausgewertet wird.

Reagentien

3 %ige Trichloressigsäure O-Toluidin in Eisessig Glukose-Standardlösung 100 mg/100 ml.

Durchführung der Bestimmung

0,1 ml Vollblut bzw. 0,1 ml Standardlösung werden mit 0,1 ml Trichloressigsäure enteiweißt.

Nach Zentrifugieren werden 0,5 ml des Überstandes, für den Leerwert 0,5 ml Trichloressigsäure, mit 2,0 ml O-Toluidin in Eisessig versetzt.

Die Röhrchen werden 8 Min. lang in siedendes, anschließend in kaltes Wasser gestellt.

Nach dem Abkühlen werden die Analysen- und Standardproben

bei Wellenlänge 625 mm gegen den Leerwert gemessen.

Berechnung:

$$\frac{E_A \times 100}{E_{st}} = \frac{\text{mg Blutzucker}}{100 \text{ ml}}$$

D S T A T I S T I K *

Die statistischen Berechnungen wurden im Rechenzentrum der Universität Marburg durchgeführt.

Zur Bestimmung der statistischen Signifikanz bedienten wir uns des t-Testes nach Student, der zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben aus normal verteilten Grundgesamtheiten hinsichtlich ihrer Mittelwerte dient (27). Der t-Test für normal verteilte Grundgesamtheiten war anwendbar, da in den verglichenen Stichproben Normalverteilung vorlag, was mit dem Chiquadrat-Test bzw. Nullklassen-Test geprüft wurde.

Bei Varianzenhomogenität wird der Ausdruck

$$t = \frac{m_x - m_y}{\sqrt{\frac{s_x^2 (n_x - 1) + s_y^2 (n_y - 1)}{n_x + n_y - 2} \cdot \frac{1}{n_x} + \frac{1}{n_y}}}$$

und sonst (heterogene Varianzen) der Ausdruck

$$t = \frac{m_x - m_y}{\sqrt{\frac{s_x^2}{n_x} + \frac{s_y^2}{n_y}}}$$

berechnet

*) Die statistische Berechnung wurde im Rechenzentrum der Universität Marburg vorgenommen.

Es bedeuten:

m_x, m_y - Mittelwerte der beiden Stichproben

s_x, s_y - Streuungen der beiden Stichproben

n_x, n_y - Anzahlen der beiden Stichproben

Die Prüfgröße t ist Student - verteilt mit

$f = n_x + n_y - 2$ bzw. $f = (n_x + n_y - 2) / 2$ Freiheitsgraden.

Zu der Prüfgröße t und der Anzahl der Freiheitsgrade f läßt sich in eindeutiger Weise die Irrtumswahrscheinlichkeit α dafür bestimmen, daß die beiden Mittelwerte aus verschiedenen Grundgesamtheiten stammen.

Signifikanz besteht bei $\alpha \leq 5 \%$.

E R G E B N I S S E

Die statistische Auswertung unserer Untersuchungen hat gezeigt, daß bezgl. der T_3 -Werte und K-Werte bei Versuchs- und Vergleichskollektiv keine signifikanten Unterschiede nachweisbar waren. Ebenso lagen die Werte des prozentualen Blutzuckerabfalls nach 20 Min. bzw. 30 Min. beim Tolbutamid-Test alle im nicht pathologischen Bereich und zeigten untereinander keine signifikanten Abweichungen.

Unter den 60 Probandinnen des Versuchskollektivs befanden sich 9, bei denen pathologische, bzw. Grenzwerte des Tolbutamid-Testes gemessen wurden. Zwei von diesen Frauen waren familiär diabetisch belastet. Bei drei der Frauen konnte in Übereinstimmung mit dem Tolbutamid-Test auch ein pathologischer intravenöser Glukose-Toleranz-Test festgestellt werden.

Ähnliche Ergebnisse fanden wir beim Vergleichskollektiv vor. Der Tolbutamid-Test ergab dort, daß von 30 Versuchspersonen 4 pathologische T_3 -Werte aufwiesen. Eine der 4 Frauen war familiär belastet. Ebenfalls pathologische Werte wurden durch den intravenösen Glukose-Toleranz-Test bei 2 der 4 Probandinnen gemessen.

Gehen wir nun von den Ergebnissen des intravenösen Glukose-Belastungstestes aus, läßt sich folgende Aussage machen: K-Werte im pathologischen Bereich fanden sich bei 6 Frauen des Versuchskollektivs, von denen 2 zusätzlich genetisch prädisponiert waren.

Im Vergleichskollektiv wurden ebenfalls bei 6 Patientinnen pathologische K-Werte festgestellt, eine Frau war außerdem familiär belastet.

An folgenden Tabellen sollen nur die statistisch ermittelten vergleichenden Einzelergebnisse verdeutlicht werden:

Kollektiv	N	T_3	S_E	S_M	α
1	30	-3,49	2,22	0,40	-
2	33	-3,19	1,54	0,27	53,25
3	13	-3,13	1,94	0,54	61,41
4	14	-3,14	1,49	0,40	59,62
5	60	-3,16	1,60	0,21	42,83

Tab. 1: Ergebnisse des Tolbutamid-Testes (Mittelwerte von T_3) der einzelnen Kollektive. Das Signifikanzniveau α bezieht sich auf das OH-freie Vergleichskollektiv (Kollektiv 1).

Die Kollektive sind wie folgt aufgeteilt:

- Koll. 1 - Vergleichskollektiv
- Koll. 2 - Versuchskollektiv I
- Koll. 3 - Versuchskollektiv II
- Koll. 4 - Versuchskollektiv III
- Koll. 5 - Gesamtversuchskollektiv

N = Anzahl der Versuchspersonen
 SE = Streuung der Einzelwerte
 SM = Streuung der Mittelwerte
 α = Signifikanzniveau

Kollektiv	N	K	S_E	S_M	α
1	30	1,85	0,66	0,12	
2	33	2,08	0,48	0,08	11,87
3	13	1,59	0,59	0,16	21,84
4	14	1,87	0,54	0,14	93,55
5	60	1,92	0,55	0,07	58,39

Tab. 2: Ergebnisse des intravenösen Glukosebelastungstestes (Mittelwerte von K). Das Signifikanzniveau α bezieht sich auf das OH-freie Vergleichskollektiv (Koll. 1). Abkürzungen siehe Legende zur Tab. 1.

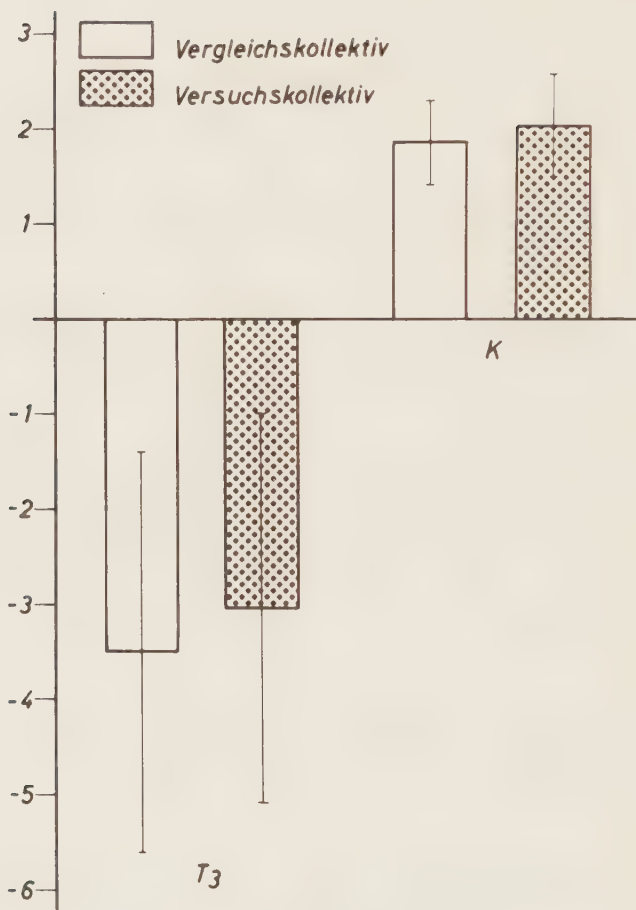


Abb. 3: Vergleichende Darstellung der K - und T_3 -Werte des Versuchskollektivs und des Vergleichskollektivs.

Kollektiv	n	20'	S _E	S _M	α
1	30	26,93	14,30	2,61	
2	33	23,59	11,50	2,00	30,89
3	13	22,30	14,20	3,96	33,45
4	14	22,82	10,45	2,79	34,23
5	60	23,13	11,73	1,51	18,19

Tab. 3: Vergleichende Darstellung des prozentualen Blutzuckerabfalls nach 20 Min. beim Tolbutamid-Test. Das Signifikanzniveau α bezieht sich auf das OH-freie Vergleichskollektiv (Koll. 1). Abkürzungen siehe Legende zur Tab. 1.

Kollektiv	n	30'	S _E	S _M	α
1	30	37,57	11,40	2,08	
2	33	32,70	9,81	1,71	28,71
3	13	29,60	13,29	3,69	15,43
4	14	32,29	8,85	2,37	34,72
5	60	31,98	10,33	1,33	13,62

Tab. 4: Vergleichende Darstellung des prozentualen Blutzuk-

kerabfalls nach 30 Min. beim Tolbutamid-Test. Das Signifikanzniveau α bezieht sich auf das OH-freie Vergleichskollektiv (Koll. 1). Abkürzungen siehe Legende zur Tab. 1.

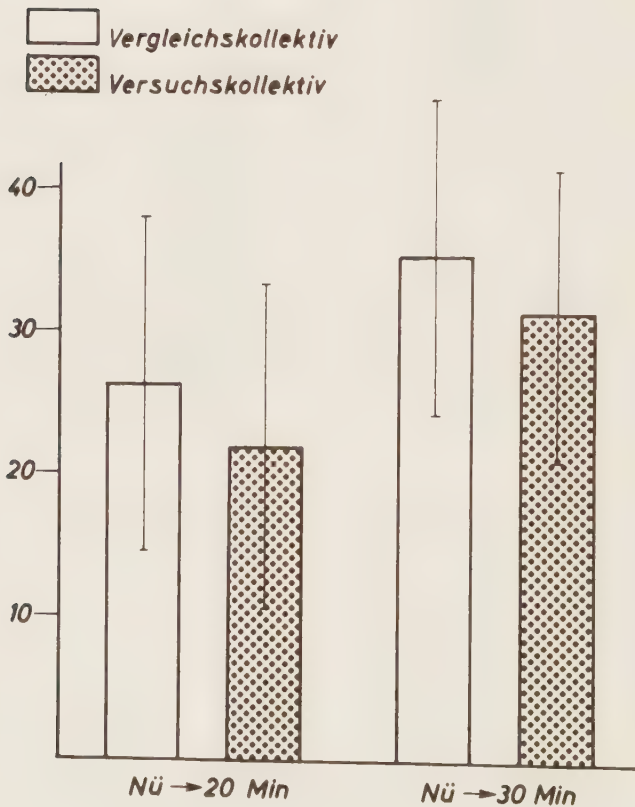


Abb. 4: Vergleichende graphische Darstellung des prozentualen Blutzuckerabfalls nach 20- und 30Min. beim Tolbutamid-Test.

Kollektiv	N	Variable	Fam.Belast.	MW	S _E	S _M	α
1	5	T ₃	Diabetes	-2.554	2.6291	1.17578	31,03
1	25	T ₃	k. Diab.	-3.674	2.1362	0.42723	
1	5	K	Diabetes	1.832	0.6857	0.30665	94,45
1	25	K	k. Diab.	1.855	0.6117	0.13434	
5	8	T ₃	Diabetes	-2.301	1.5836	0.55988	10,13
5	52	T ₃	k. Diab.	-3.296	1.5712	0.21788	
5	8	K	Diabetes	1.831	0.7342	0.25959	61,38
5	52	K	k. Diab.	1.938	0.5250	0.07280	

Tab. 5: Mittelwerte von T₃ und K bei familiärer Diabetesbelastung. Das Signifikanzniveau α bezieht sich auf den Vergleich zwischen Probandinnen mit und ohne Diabetesbelastung in den einzelnen Gruppen. Abkürzungen siehe Legende zur Tab. 1.

In unserem Vergleichskollektiv, bestehend aus 30 Personen hatten 5 Frauen eine familiäre diabetische Belastung. Der Vergleich ihrer T₃- und K-Werte mit denen der Gruppe ohne familiäre Belastung zeigt keine signifikanten Unterschiede.

Bei unserem Gesamtversuchskollektiv (Koll. 5), bestehend aus 60 Versuchspersonen hatten 8 Frauen eine familiäre Belastung. Auch hier ergeben sich beim Vergleich keine bedeutenden Unterschiede.

Bei Gegenüberstellung derjenigen Probandinnen des Kollektivs 1 und des Kollektivs 5, die familiär diabetisch belastet waren, stellten wir fest, daß selbst bei einer genetischen Prädisposition eine manifestierende diabetogene Wirkung durch Anti-konzeptiva nicht nachzuweisen war.

Schließlich wurde auch die Einnahmedauer bei jeder Probandin berücksichtigt. Es waren keine Korrelationen vorhanden, da der Korrelationskoeffizient R größer als -1 und kleiner als $+1$ war ($-1 < R < +1$), wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht.

Variable	R	von	bis
$T_{\frac{1}{2}}$	+0,0097	-0,2448	+0,2630
K	-0,0975	-0,3430	+0,1604
20 Min.	-0,0649	-0,3136	+0,1922
30 Min.	+0,0786	-0,1789	+0,3260

Tab. 6: Korrelation der Einnahmedauer von OH zu den Variablen.
R = Korrelationskoeffizient.

F DISKUSSION

Schon einige Jahre nach Einführung der oralen Antikonzeptiva ergaben sich die ersten Hinweise auf eine mögliche Beeinflussung des Kohlenhydrathaushaltes. Diese Beobachtungen wurden erstmalig an Patientinnen gemacht, die einen Diabetes mellitus hatten und mit oralen Kontrazeptiva behandelt wurden (Garcia und Pincus 1963).

Aber auch bei klinisch gesunden Frauen, die Kontrazeptiva einnehmen, mußte an eine Alteration des Glukosestoffwechsels gedacht werden, da ja durch die Einnahme von Ovulationshemmern eine Pseudogravidität verursacht wird. Viele Untersuchungen bestätigten die These, daß eine Schwangerschaft einen diabetogenen Effekt haben kann, der allerdings in den meisten Fällen sich als reversibel herausgestellt hat.

Zur Klärung eventueller diabetogener Wirkungen von Kontrazeptiva bei bisher gesunden (nicht diabetischen) Frauen, wurden zahlreiche, sich widersprechende Arbeiten veröffentlicht.

Diese divergierenden Ergebnisse scheinen unserer Meinung nach nicht zuletzt von den unterschiedlichen Versuchsmethoden (Anwendung des oralen GTT, des intravenösen GTT oder des Cortisonglukosetoleranztestes oder gar Anwendung der oralen und der intravenösen Methode) und Beurteilungskriterien herzurühren.

Auch Untersuchungsbedingungen wie z. B. Versuchsdauer, Versuchszeitpunkt und Größe der Kollektive, Alter und Gewicht der Probanden könnten Aufschluß über die Verschiedenartigkeit der Untersuchungsergebnisse geben.

Allein die große Anzahl der Belastungstests in der Literatur weist darauf hin, daß keiner von ihnen absolute Beweiskraft besitzt. Die meisten Untersucher bedienten sich der

oralen Glukosetoleranz-Testmethoden. Eine etwa gleiche Anzahl von Autoren arbeitete mit dem intravenösen GTT mit verschiedenen Modifikationen und einige wenige verwendeten beide Methoden.

Nicht nur über Vor- und Nachteile der einzelnen Tests, sondern auch ganz allgemein zu den Unterschieden zwischen oralen und intravenösen Tests ist folgendes zu sagen: Der Hauptvorteil der oralen Glukosebelastung liegt in ihrer einfachen Handhabung, Interpretation und der geringen Störanfälligkeit BENJAMIN und CASPAR (3). Die Insulinsekretion wird aufgrund von intestinalen Faktoren (Enterohormone, Glukagon) wesentlich stärker stimuliert als bei intravenösen Belastungen. Sie ist daher im eigentlichen Sinn die schonendere, physiologischere Funktionsprüfung (39). Als größter Nachteil wird die unterschiedliche, nicht kontrollierbare Resorptionsmenge empfunden. Negative Seiten sind weiterhin eine große Streubreite, (32) Nebenwirkungen des Vegetativums sowie die lange Versuchsdauer von 3 Stunden.

Dagegen scheinen die Vorteile des intravenösen Testes zu überwiegen:

1. Unabhängigkeit von Resorption
2. geringerer zeitlicher Aufwand
3. geringere Streubreite
4. bessere statistische Auswertung.

Beim Vergleich verschiedener Ergebnisse des gleichen Testes sollte man bei allen Untersuchern berücksichtigen, daß auch folgende Faktoren nicht ohne Einfluß auf die Ergebnisse sind:

1. Enzymatische oder Reduktionsmethode zur Blutzuckerbestimmung.
2. Kapillar- oder venöses Blut zur Blutzuckerbestimmung.
3. Zeitliche Intervalle der einzelnen Bestimmungen.
4. Konservierungsdauer und Temperatur bis zur Aufarbeitung der Proben.

Aufgrund der oben beschriebenen Gegebenheiten scheint es uns besonders problematisch, die Vielzahl der bisherigen Veröffentlichungen nach ihren Ergebnissen zu katalogisieren und für alle gleichermaßen zutreffende Beurteilungskriterien zu finden. Daher ist eine eingehendere Auseinandersetzung mit den einschlägigen Untersuchungen notwendig. Nachdem schon frühere Untersuchungen, so z.B. GERSHBERG et al. (16), JAVIER et al. (24), PAROS (34), WYNN und DOAR (53), BUCHLER und WARREN (5) und POSNER et al. (37) zu dem Ergebnis kamen, daß eine mögliche diabetogene Wirkung von Antikonzeptiva nicht ausgeschlossen werden kann, bestätigen auch neuere modifizierte Arbeiten dieser und anderer Autoren diese Resultate: SPELLACY et al. (40, 41, 42, 44, 45), DI PACLA et al. (9, 10), DOAR und WYNN (11, 12) und CLINCH et al. (6).

Auf der anderen Seite konnten BOTTERMANN et al. (4), HILLMER et al. (23), BECK und WELLS (2), VERMEULEN et al. (50), GOLDMAN et al. (17, 18, 19, 20) und FRERICHS et al. (14) in ihren Untersuchungen keinen eindeutigen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel feststellen. In einer späteren Arbeit konnte FRERICHS allerdings doch eine Alteration feststellen (15).

DOAR und WYNN (12) glauben gezeigt zu haben, daß die Glukosetoleranz von drei den Stoffwechsel beeinflussenden Faktoren deutlich beeinträchtigt wird, nämlich Fettleibigkeit, Behandlung mit oralen Kontrazeptiva und Glukokortikoiden. Die Kombination von Fettleibigkeit und Glukokortikoiden oder Ovulationshemmern üben einen additiven Effekt auf die Verminderung der Glukosetoleranz aus.

Die Autoren halten den während der antikonzeptiven Therapie gefundenen chemischen Diabetes für einen "Steroid-Diabetes", der von der Östrogenen Komponente ausgelöst wird, die einen erhöhten Plasma-Cortisolspiegel induziert, was unter anderem eine verstärkte Glukoneogenese und eine verminderte extra-

hepatische Glukoseaufnahme bewirkt.

DOAR und WYNN teilten ihr Untersuchungsgut in 3 Gruppen auf:

1. Frauen, die mit Kontrazeptiva behandelt wurden,
2. Frauen, die mit Cortison behandelt wurden,
3. ein Kontrollkollektiv.

Jede dieser 3 Gruppen wurde darüberhinaus in Normalgewichtige und Fettleibige unterteilt, sodaß sich insgesamt 6 Untergruppen bildeten. Allerdings bedienten sich DOAR und WYNN nur des oralen Glukosetoleranztestes, sie nahmen auch keine Verlaufskontrollen vor, sodaß dieser Beitrag unseres Erachtens nur eine vorläufige Aussage darstellt.

CLINCH et al. (6) untersuchten 42 Frauen unter Anwendung des intravenösen GTT, jeweils vor der Behandlung mit Ovulationshemmern und wiederholte den Test nach 5 Monaten. Er stellte eine von der Dosis abhängende Beeinflussung des Kohlenhydratmetabolismus fest. Niedrig dosierte Kontrazeptiva verbesserten sogar die Glukosetoleranz, während höher dosierte Präparate eine Verschlechterung derselben bewirkten.

Zu den gleichen Ergebnissen kamen Pi-Suynen und Oster 1968. Auch sie stellten einen dosisabhängigen Effekt fest, der bei den heute verwendeten niedrigen Dosen nicht mehr zu beobachten ist.

Doch ist bisher die exakte Relation zwischen Dosis der Ovulationshemmer und Verschlechterung der Glukosetoleranz noch unbekannt, wie auch WYNN und DOAR zugeben müssen (53). Sie erklären im Übrigen, die unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen Forscher unter anderem auch mit der unbefriedigenden Ermittlung der K-Werte, die auch uns sehr zweifelhaft erscheint.

Auch DI PACLA et al. (9) fanden eine deutliche Beeinflussung der Glukosetoleranzen. Sie führten an 161 Patientinnen den Prednison-Glukosetoleranztest durch. Die Frauen wurden je nach Substanz der von ihnen eingenommenen Kontrazeptiva in ver-

schiedenen Gruppen unterteilt. Es wurde konstatiert, daß nur die Frauen einen hoch signifikant-abnormen Prednison-Glukosetoleranztest aufwiesen, die Mestranol erhalten hatten.

SPELLACY et al. (40, 41, 42, 43, 44, 45) haben sich von allen hier genannten Wissenschaftlern am eingehendsten mit der Problematik einer möglichen Beeinträchtigung des Stoffwechsels durch Antikonzeptiva befaßt. Dabei berücksichtigten sie in der Vielzahl der Veröffentlichungen verschiedene Aspekte.

Wir stellten fest, daß gerade die neueren Veröffentlichungen immer mehr den Zeitfaktor berücksichtigen, d.h. die Untersuchungen erstrecken sich auf einen langen Zeitraum bis zu 3 Jahren, um zu möglichst gesicherten Ergebnissen zu gelangen.

SPELLACY et al. stellten von Anfang an eine Alteration des Glukosestoffwechsels fest. Speziellere Untersuchungen ergaben über Einzelfaktoren Auskunft. Überwiegend abnorme und an der Grenze liegende Glukosetoleranzen tauchten nur bei Frauen auf, die ein Kombinationspräparat einnahmen. Eine signifikante Erhöhung bei einem Vergleichskollektiv mit 2-Phasenpräparat konnte nicht ermittelt werden. Die Einnahmedauer betrug bei der ersten Gruppe 8 Jahre, beim Vergleichskollektiv 6 Jahre (44). Allerdings wurde auch hier die orale Glukosebelastung angewandt. Außerdem wurden hier die Messungen nur einmal vorgenommen. Ein Test vor Einnahme von Antikonzeptiva wurde nicht durchgeführt, so daß ein eventuell schon vorher bestehender Diabetes nicht erfasst wurde. In diesem Zusammenhang konnte SPELLACY nachweisen, daß eine vorliegende familiäre Belastung, Alter und Gewicht der Probandinnen keinen Einfluß auf die Untersuchungsergebnisse hatten, im Gegensatz zu den Resultaten anderer Autoren. Gravierender erschien ihm umso mehr der Typ, die Dosis und die Einnahmedauer des Kontrazeptivums zu sein.

In anderen Untersuchungen des gleichen Autors wurden regel-

mäßig Vortests durchgeführt, um etwaige pathologische Verhältnisse zu erfassen.

In einer 1968 durchgeführten Untersuchungsreihe wurde bei 93 Patientinnen jeweils ein intravenöser Glukose-Toleranztest durchgeführt, bevor sie mit Ovulationshemmern behandelt wurden. Eine Wiederholung des Testes erfolgte nach einer einjährigen Einnahmedauer. Es zeigten sich leichte Verminderungen der Glukosetoleranzen, dies vor allem bei Übergewichtigen oder älteren Frauen, oder solchen, die ein "big baby" geboren hatten (40).

Ein weiterer intravenöser GTT vor der Behandlung mit Kontrazeptiva wurde 1969 bei 130 Probandinnen ausgewertet. 49 der Frauen wurden nach 24-monatiger Einnahme von Antikonzeptiva und 8 nach 36 Monaten getestet. Nach 24 Monaten waren die Werte signifikant erhöht. Schlechtere Werte wurden allerdings bei der Auswertung nach 36 Monaten nicht gemessen (41).

In seinen neueren Untersuchungen sieht SPELLACY seine früheren Ergebnisse bestätigt. Außerdem scheint seiner Meinung nach das Progesteron der verantwortliche Bestandteil zu sein, der eine Veränderung hervorzurufen vermag.

Auch PETERSON et al. (36) kommen zu ähnlichen Ergebnissen, obwohl sie zu bedenken geben, daß die Alteration des Kohlenhydratstoffwechsels in mehreren Fällen reversibel war.

BUCHLER und WARREN testeten ein relativ kleines Versuchs-kollektiv (14 Frauen) vor und nach 30-tägiger Einnahme von Antikonzeptiva, und zwar einmal nach der oralen und ein zweites Mal nach der intravenösen Methode. Erstere ergab bei 11 Patientinnen pathologische Werte, während der intravenöse GTT keine signifikanten Veränderungen durch Kontrazeptiva anzeigte (5). Hier wird einmal mehr deutlich, unter welchen Vorbehalten die Ergebnisse der verschiedenen Tests zu bewerten sind.

Zu nicht wesentlich anderen Ergebnissen wie die oben genannten Forscher kamen auch SENG et al. (38), WALDHÄUSEL et al. (51) und HILLMER et al. (23).

Unsere Untersuchungen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ergebnissen des Versuchskollektivs und den des Vergleichskollektivs bezüglich der Einwirkung von Antikonzeptiva auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Diese Feststellung trifft nicht nur auf die übergeordnete Fragestellung der generellen diabetogenen Wirkung von Ovulationshemmern zu, sondern auch auf die spezielle Berücksichtigung einzelner Teilfaktoren wie Zusammensetzung und Einnahmedauer von Ovulationshemmern, sowie familiäre Disposition.

Wir bedienten uns bei unseren Analysen zweier voneinander unabhängiger Tests, wobei der eine (Tolbutamid-Test) nach zwei verschiedenen Auswertungsmodi eingesetzt wurde. Wenn wir dennoch in unserer Untersuchungsreihe einzelne pathologische Befunde registrierten, so stellten wir dies Ergebnis für Versuchs- und Vergleichskollektiv gleichermaßen fest. Insofern können wir die These stützen, daß für einzelne Stoffwechselextremleistungen nicht die Kontrazeptiva allein, sondern auch andere noch zu klärende Faktoren verantwortlich zu machen sind.

In Übereinstimmung zu unseren Untersuchungen konnte auch GOLDMAN et al. (17, 18, 19, 20) einen ausgesprochen diabetogenen Effekt von Ovulationshemmern nicht feststellen. Er führte zyklusbezogene intravenöse GTT an 3 mit verschiedenen Kontrazeptiva behandelten Kollektiven durch (18). Die Tests wurden jeweils am 14. Tag (Östrogendominanz) und am 24. Tag (Progesterondominanz) gemacht. Es war keine Verschlechterung der Glukosetoleranz zu erkennen, aber erstaunlicherweise zeigten sich auch keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Glukosetoleranz zu den ver-

schiedenen Zeitpunkten des normalen Zyklus wie von HILLER et al. (23) beobachtet. Aus diesem Grunde hält GOLDMAN den Zeitpunkt der Durchführung des intravenösen Glukose-Toleranz-Test für unerheblich.

Auch wir haben unsere Untersuchungen unabhängig vom Zyklus durchgeführt. Die Ergebnisse von BOTTERLIN et al. (4) ähneln unseren Resultaten. Allerdings nahmen sie an 2 relativ kleinen Kollektiven den intravenösen Glukose-Toleranz-Test vor und während der Gabe von Ovulationshemmern vor. Ferner verfolgten sie das Verhalten des Seruminsulinspiegels und bestimmten die Konzentrationsänderung der nicht veresterten Fettsäuren (NFS) im Serum nach einer intravenösen Glukosebelastung.

Es kam zwar bei beiden Kollektiven zu geringfügigen Änderungen der K_G -Werte, statistisch signifikante mittlere Differenzen ließen sich jedoch nicht ermitteln.

VERMEULEN et al. (50) konnten nach 12- bis 16-monatiger Behandlung bei ihren drei Versuchskollektiven, die jeweils mit einem anderen OH-Typ behandelt wurden, mit dem i.v. GTT ebenfalls keine statistisch signifikanten Abweichungen von den Ausgangswerten nachweisen. Sie halten Art und Menge der verwandten Östrogene und Progesteronabkömmlinge für einen möglichen Einfluß der Antikonzektionsbehandlung auf den Kohlenhydratstoffwechsel für entscheidend.

Von TAYLOR und KASS (47) wurden im großen und ganzen die gleichen Beobachtungen mitgeteilt.

Wie bereits angedeutet, bleibt noch eine Vielzahl anstehender Fragen unbeantwortet, Sinn einer Untersuchung, die sich nur auf eine relativ kleine Patientenzahl stützt, kann nur sein, Beobachtungen mitzuteilen und nicht übereilt Schlußfolgerungen zu ziehen. Dennoch möchten wir darauf hinweisen, daß wir -soweit uns bekannt ist- als einzige Untersucher zum Nachweis einer eventuellen diabetischen Stoffwechsellaage neben dem i.v. GTT auch den Tolbutamid-Test durchführten, während viele

Autoren sich nur des oralen oder i.v. GTT bedienten.

Das Problem der Stoffwechseleränderung durch OH ist jetzt in eine interessante Untersuchungsphase eingetreten. Viele Teilaspekte sind untersucht worden, doch eine umfassende Antwort kann nur eine umfangreiche Gesamtstudie über lange Zeit erbringen.

G Z U S A M M E N F A S S U N G

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es mit Hilfe des Tolbutamid-Testes und des intravenösen Glukose-Toleranz-Testes nachzuweisen, ob und in welchem Ausmaß durch Einnahme von Ovulationshemmern eine diabetische Stoffwechsellage induziert werden kann.

An einem Versuchskollektiv von 60 Ovulationshemmer einnehmenden jungen Frauen und einem Vergleichskollektiv von 30 nicht Ovulationshemmer einnehmenden Probandinnen wurde jeweils ein Tolbutamid-Test und ein intravenöser Glukose-Toleranz-Test durchgeführt.

Unter Berücksichtigung von chemischer Zusammensetzung des Präparates, Einnahmedauer und familiärer Belastung haben unsere Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede zwischen Versuchs- und Vergleichskollektiv bezüglich der Alteration des Kohlenhydratstoffwechsels durch Ovulationshemmer ergeben.

Es wurde versucht, diese Ergebnisse im Rahmen der Forschungen anderer Autoren zu diskutieren und denkbare Mechanismen aufzuzeigen.

L I T E R A T U R

1. BECK, P.: Effects of gonadal hormones and contraceptive steroids on glucose and insulin metabolism. In: Metabolic effects of gonadal hormones and contraceptive steroids, H.A. Salhanick, D.M. Kipnis, R.L. Vande Wiele. Eds. Plenum Press. New York/London 97-125 (1969).
2. BECK, P., and S.A. WELLS: Comparison of mechanism underlying carbohydrate intolerance in sub-clinical diabetic women during pregnancy and during post-partum oral contraceptive steroid treatment. J. clin. Endocr. 29, 807-818 (1969).
3. BENJAMIN, F., and D.J. CASPER: Oral versus intravenous glucose tolerance test during pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 94, 566 (1966).
4. BOTTERMANN, F., P. DIETERLE, H. HOCHHAUSER, K. HORN, K. KOPETZ, K. SCHLEYSEN, K. SCHWARZ u. P.C. SCRIBA: Zur Frage der endokrinen Nebenwirkungen von Ovulationshemmern. Einfluß auf Glukosetoleranz, unveresterte Fettsäuren, Insulin- und Cortisolspiegel sowie auf proteingebundenes Jod- und Trijodthyronin im Serum. Münch. med. Wschr. 13, 685-691 (1967).
5. BUCHLER, D., and J.C. WARRE: Effects of oestrogen on glucose tolerance. Amer. J. Obstet. Gynec. 95, 479-483 (1966).
6. CLINCH, J., A.C. TORRELL, and T. KROSLA: Effect of oral contraceptives on glucose tolerance. Lancet (1969) I, 857-858.
7. CONARD, V.: Etude critique de triangle de hyperglykemie intraveineux chez l'homme normal et determination d'un coefficient d'assimilation glucodique. Arch. int. Pharmacodyn. 93, 277 (1953).
8. CONARD, V.: Mesure de l'assimilation du glucose. Les Editions Acta med. Belg. (1955).

9. DI PACIA, G.,
F. BUCALU,
M. ROBIN,
R. NICHOLSON,
and M. MART: Oral contraceptives and carbohydrate metabolism.
Amer. J. Obstet. Gynec. 101, 206-216 (1968).
10. DI PACIA, G.,
M. ROBIN,
and R. NICHOLSON: Estrogen therapy and glucose tolerance test.
Amer. J. Obstet. Gynec. 107, 124-132 (1970).
11. DOAR, J.W.H.,
and V. WYNN: Oral contraceptives and glucose tolerance.
Lancet (1969) I, 1156.
12. DOAR, J.W.H.,
and V. WYNN: Effects of obesity, glucocorticoid, and oral contraceptive therapy on plasma glucose and blood pyruvate levels.
Brit. Med. J. (1970) I, 149-152.
13. DÖRING, K.: Differenzierter Einsatz von Ovulationshemmern.
Deutsches Ärzteblatt (1970) 18, 1360.
14. FRERICH, H.,
S. GROTE,
E. SEVERIDT u.
W. CREUTZFELDT: Referat vom 12. Symp. der Dtsch. Ges. f. Endocrinol. und 2. Tagung d. Dtsch. Diabetes-Ges. Wiesbaden vom 21. - 23. 4. 1966.
15. FRERICH, H.: Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels durch contraceptive Steroide bei der Frau.
In: Nebenwirkungen contraceptiver Steroide. Symposium am 4. und 5. 12. 70 im Klinikum Steglitz Berlin.
Hrsg.: H. Kewitz. Berlin (1971) 75-92. Westkreuz-Verlag.
16. GERSHBERG, H.,
Z. JAVIER,
and M. HULSE: Glucose tolerance in women receiving an ovulatory suppressant.
Diabetes 13, 378 (1964).
17. GOLDMAN, J.A.,
and J.L. OVADIA: The effect of estrogen on intravenous glucose tolerance in women.
Amer. J. Obstet. Gynec. 103, 172-178 (1969).
18. GOLDMAN, J.A.,
and B. ECKERLING: Glucose metabolism during the menstrual cycle. Glucose tolerance during one cycle and under the effect of ovulatory suppressants.
Obstet. Gynec. 35, 207-210 (1970).

19. GOLDMAN, J.A.: Blood glucose levels and glucose tolerance in prediabetic and subclinical diabetic women on a low dose progestagen contraceptive. Can. J. Biochem. 48, 703-707 (1970).
20. GOLDMAN, J.A., and B. ECKERLING: Blood glucose tolerance in women with subclinical diabetes receiving an oral contraceptive. Amer. J. Obstet. Gynec. 107, 325-327 (1970).
21. HALLER, J.: Ovulationshemmung durch Hormone. Thieme-Verlag, Stuttgart (1971)
3. Aufl.
22. HAMMERSTEIN, J.: Theoretische Grundlagen der hormonalen Kontrazeption. Med. Klin. 65, 1279-1289 (1970).
23. HILLMER, T.,
H. FRERICHS,
J. HALLER u.
W. CRUTZFELDT: Kohlenhydrat- und Fettstoffwechselveränderungen während der Behandlung mit einem Ovulationshemmer (Eugynon^R). Referat gehalten beim 3. Dtsch. Diabetes-Kongress in Göttingen (1968).
24. JAVIER, Z.,
H. GERSHBERG,
and M. HULSE: Ovulatory suppressants, estrogens, and carbohydrate metabolism 17, 443-456 (1968).
25. KALKHOFF, R.K.,
H.J. KIM,
and F.J. STODDARD: Acquired subclinical diabetes mellitus in women receiving oral contraceptive steroids. H.A. Salhanick, D.M. Kipnis, R.L. Vande Wiele. Eds. Plenum Press. New York/London, 193-206 (1969).
26. KARSZMIA, R. u.
E. HALBERSTADT: Risiken oraler Kontrazeption. Praxis 58, 1468-1470 (1969).
27. KREYSZIG, E.: Statistische Methoden und ihre Anwendungen. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen (1965).
28. LANGE, H.J. u.
B. KLOCK: Der indirekte Validitätsnachweis für ein neues Auswertungsverfahren des Tolbutamidtestes. Med. Klin. 59, 1975 (1964).

29. LANGE, H.J. u.
B. KNICK: Vermehrte Informationsnutzung beim Auswerten des intravenösen Tolbutamid-Testes. Klin. Wschr. 43, 215 (1965).
30. LUNDBAEK, K.: Der intravenöse Glukose-Toleranztest. Triangel-Sandoz 6, 194 (1964).
31. MENDNER, K.: Influence of contraceptives on the carbohydrate metabolism in female diabetics. Med. Welt 828-831 (1971).
32. OBERDISSE, K.,
K. JAHNKE u.
H. DAWEKE: Insulin-Antagonisten, Insulin-Antikörper, Insulinresistenz. Beziehungen zwischen Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel. Die Erfassung prädiabetischer Zustände. Gastroenterologia, Suppl. ad Vol. 104, 18 (1965).
33. OEHLERT, . u.
. ORTH: Ovulation und Ovulationshemmung. CILAG Chemie GmbH 6141 Alsbach (1969).
34. PAROS, N.L.: Side-effects of oral contraceptives. Brit. Med. J. (1964) I, 630.
35. PEARSON, S.L.: Oral contraceptives and glucose tolerance. A clinical study of three different oestrogen-progesteron combinations. Acta Obstet. Gynec. Scand. 49, 249-254 (1970).
36. PETERSON, W.F.,
M.W. STEEL jr.,
and R.V. COYNE: Analysis of the effect of ovulatory suppressants on glucose tolerance. Amer. J. Obstet. Gynec. 95, 484 (1966).
37. POSNER, N.A.,
F.A. SILVERSTONE,
W. POMERANCE,
and N. SINGER: Oral contraceptives and intravenous glucose tolerance. II. Long term effect. Obstet. Gynec. 29, 87-92 (1967).
38. SENG, P.,
H.H. HASCHE,
W. REBENBURG,
and K.D. VOIGT: Systematic investigations on the influence of a contraceptive on some biochemical parameters of fat and carbohydrate metabolism. Acta endocrin. 62, 181-192 (1969).

39. SIEGENTHALER, W.
Hrsg.: Klinische Pathophysiologie.
Thieme-Verlag Stuttgart, 67-69
(1970).
40. SPELLACY, W.N.,
K.L. CARLSON,
S.A. BIRK,
and S.L. SCHADE: Glucose and insulin alterations
after one year of combination-type
oral contraceptive treatment.
Metabolism 17, 496-501 (1968).
41. SPELLACY, W.N.,
R.P. BENDELAND,
W.C. BUHI,
and S.A. BIRK: Insulin and glucose determinations
after two and three years of use
of a combination-type oral contra-
ceptive.
Fertility and Sterility 20,
893-902 (1969).
42. SPELLACY, W.N.,
W.C. BUHI,
and R.P. BENDEL: Insulin and glucose studies after
one year of treatment with a
sequential-type oral contraceptive.
Obstet. Gynec. 33, 800-804 (1969).
43. SPELLACY, W.N.: A review of carbohydrate metabolism
and the oral contraceptives.
Amer. J. Obstet. Gynec. 104,
448-460 (1969).
44. SPELLACY, W.N.,
W.C. BUHI,
C.E. SPELLACY,
L.E. MOSES,
and J.W. GOLDZIENER: Glucose, insulin and growth hormone
studies in long-term users of oral
contraceptives.
Amer. J. Obstet. Gynec. 106,
173-183 (1970).
45. SPELLACY, W.N.,
W.C. BUHI,
S.A. BIRK,
and S.A. Mc CREARY: Studies of ethynodiol diacetate and
mestranol on blood glucose and
plasma insulin.
II. Twelve month oral glucose to-
lerance test.
Contraception 3, 185-193 (1971).
46. SZABO, A.S.,
H.S. COLE,
and R.D. GRIMALDI: Glucose tolerance in gestational
diabetic women during and after
treatment with a combination-type
oral contraceptive.
New Engl. J. Med. 282, 646-650
(1970).
47. TAYLOR, M.B.,
and M.B. KASS: Effect of oral contraceptives on
glucose metabolism.
Amer. J. Obstet. Gynec. 102,
1035-1038 (1969).
48. UNGER, R.H.,
and L.L. MADISON: A new diagnostic test for early
diabetes mellitus.
Clin. Res. Proc. 5, 187 (1957).

49. JNGER, R.L.,
and L.L. MADISON:
A new diagnostic procedure for mild
diabetes mellitus.
Diabetes 7, 455 (1958).
50. VERMEULEN, A.,
R. DAMEELS,
and M. THIERY:
Effects of oral contraceptives
on carbohydrate metabolism.
Diabetologia 6, 519-523 (1970).
51. WALDHÄUSEL, A.,
H. BERINGER u.
W. SCHNEIDER:
Die Beeinflussung der Glukosetole-
ranz und der Plasmainsulinkonzen-
tration durch Ovulationshemmer.
Geburtsch. Frauenheilk. 29, 611-617
(1969).
52. WILBERT, L.,
T. HILLMER,
W. HUNSTEIN,
P. REISERT,
U. KABOTH u.
W. CREUTZFELDT:
Einfluß oraler Ovulationshemmer auf
klinisch-chemische Normalwerte.
Dtsch. med. Wschr. 94, 844-849
(1969).
53. WYNN, V.,
and J.W. DOAR:
Some effects of oral contraceptives
on carbohydrate metabolism.
Lancet (1969) II, 761-766.

Den Herren Prof. Dr. med. D. Voß und Dr. med. D. Klaus
gilt mein Dank für die Möglichkeit der wissenschaftlichen
Arbeit an der Medizinischen Poliklinik der Universität
Marburg L.

Herrn Prof. Dr. med. H. Kaffarnik bin ich zu großem Dank
für die Überlassung des Themas und für wertvolle Hinweise
und Ratschläge verpflichtet.

Für die statistische Bearbeitung der Ergebnisse danke
ich Herrn P. Zöfel vom Rechenzentrum der Universität
Marburg/L.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren
Professoren und Dozenten:

Beckmann, Berendes, Bommer, Brück, Buchholz, Dimroth,
Dölle, Drawert, du Mesnil de Rochemont, Exner, Gedigk,
Hamm, Hardewig, Heuser, Hohorst, Jakob, Karlson, Kessel,
Klingenberg, Koransky, Korb, Kreuz, Lange, Linneweh, Löhr,
Mahr, Männ, Martini, Marx, Mattes, Nocke, Petry, Pots,
Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Schiff, Schimassek, Schirren,
Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Schrappe, Schwaiger,
Seidel, Siegert, Spiegelberg, Staib, Straub, Streicher.

L E B E N S L A U F

Am 12. März 1943 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. med. Heinz Mylarch und seiner Ehefrau in Stettin geboren.

Nach der Flucht besuchte ich die Volksschule in Schönhagen im Solling und anschließend die Paul-Gerhard-Schule in Dassel/Soll.. Dort legte ich 1963 das Abitur ab.

Ich verbrachte meine gesamte Studienzeit in Marburg und bestand dort im Dezember 1969 das Staatsexamen. Nach vier Monaten Tätigkeit im Tbc-Sanatorium "Sonnenblick" in Marburg, absolvierte ich acht Monate in der Medizinischen Poliklinik und vier Monate an der Chirurgischen Poliklinik der Philipps-Universität als Medizinalassistent. Im Juli 1971 erhielt ich die Approbation. Anschließend machte ich Praxisvertretungen. Im Sommer 1972 fuhr ich als Schiffsarzt auf dem Forschungsschiff Meteor. Zuletzt war ich als Stabsarzt bei der Bundeswehr tätig.

